

证 明

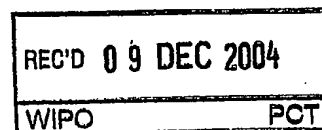
本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2003. 11. 05

申 请 号： 2003101069203

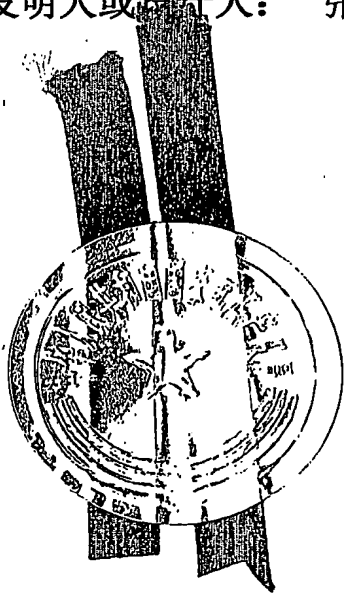
申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 合成多奈哌齐及其衍生物的新方法



申 请 人： 天津和美生物技术有限公司

发明人或设计人： 张和胜



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

中华人民共和国
国家知识产权局局长

王 景 川

2004 年 11 月 8 日

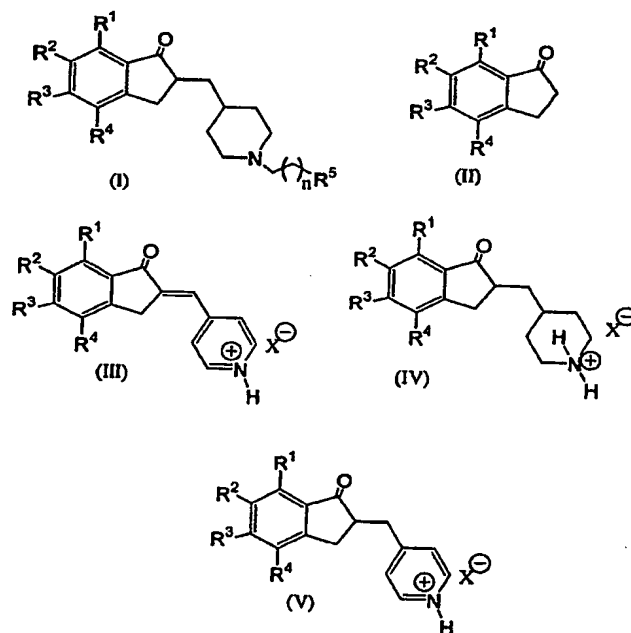
权利要求书

1. 本发明涉及制备式 (I) 所示的多奈哌齐及其衍生物的新方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 分别表示为 H、F、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, R^5 表示苯基或取代的苯基, n 为 0、1 或 2, 其特征为所述的方法包括下列反应步骤:

A. 4-吡啶甲醛与式 (II) 所示的化合物在强酸 HX 作用下反应生成式 (III) 所示的化合物。

B. 式 (III) 所示的化合物经催化氢化得到式 (IV) 所示的化合物。

C. 式 (IV) 所示的化合物经烷基化反应得到式 (I) 所示的化合物。



2. 权利要求 1 中制备式 (I) 所示化合物的新方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 分别表示为 H、F、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, R^5 表示苯基或取代的苯基, n 为 0、1 或 2, Y 为 Cl、Br 或 I, 其特征为由式 (IV) 所示化合物与卤代烃 $Y-(CH_2)_{n+1}R^5$ 在碱作用下反应得到式 (I) 所示的化合物。

3. 权利要求 1 中制备式 (I) 所示化合物的新方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 分别表示为 H、F、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, R^5 表示苯基或取代的苯基, n 为 0、1 或 2, 其特征为式 (IV) 所示的化合物与 $OHC-(CH_2)_nR^5$ 在还原条件下反应

得到式 (I) 所示的化合物。

4. 权利要求 1 中制备式 (IV) 所示化合物的新方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 分别表示为 H、F、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, HX 代表烷基磺酸、苯磺酸或取代的苯磺酸、盐酸、硫酸或磷酸, 其特征为式 (III) 所示的化合物经催化氢化反应得到式 (IV) 所示的化合物。
5. 权利要求 1 中制备式 (IV) 所示化合物的新方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 分别表示为 H、F、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, HX 代表强酸, 其特征为式 (V) 所示的化合物经催化氢化反应得到式 (IV) 所示的化合物。
6. 权利要求 1 中制备式 (III) 所示化合物的新方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 分别表示为 H、F、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, HX 代表强酸, 其特征为式 (II) 所示的化合物与 4-吡啶甲醛在 HX 作用下反应生成式 (III) 所示的化合物。
7. 权利要求 1、2 和 3 中制备式 (I) 所示化合物的新方法, 其特征为 R^1 、 R^4 代表 H, R^2 、 R^3 代表甲氧基, R^5 表示苯基、3-氟苯基, n 代表 0, HX 代表甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸, Y 为 Cl、Br 或 I。
8. 权利要求 1、4 和 5 中制备式 (IV) 所示化合物的新方法, 其特征为 R^1 、 R^4 代表 H, R^2 、 R^3 代表甲氧基, HX 代表甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸。
9. 权利要求 1、4 和 5 中制备式 (IV) 所示的化合物的新方法, 其特征为式 (III) 和式 (V) 所示的化合物经催化氢化得到式 (IV) 所示的化合物时所使用的催化剂为钨、铂、铑、镍、钇或它们的氧化物或盐。
10. 权利要求 1 和 6 中制备式 (III) 所示化合物的新方法, 其特征为 R^1 、 R^4 代表 H, R^2 、 R^3 代表甲氧基, HX 代表甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸。

合成多奈哌齐及其衍生物的新方法

一、技术领域

本发明涉及制备多奈哌齐 (Donepezil) 及其衍生物的新方法。

二、技术背景

多奈哌齐为选择性好, 生物利用度高, 活性高的新一代可逆性乙酰胆碱脂酶抑制剂。它可选择性作用于脑中枢乙酰胆碱脂酶的抑制, 而对周边组织如心肌及血红细胞的乙酰胆碱脂酶作用弱。此外, 它的生物利用度高、半衰期长, 因而用药方便, 且无肝毒性, 病人耐受性极好。由于多奈哌齐对老年痴呆症(AD)疗效显著, 其市场规模越来越大。

多奈哌齐及其衍生物的合成因而成为热点, 最早的合成方法是由日本 Eisai 医药公司报道 (图 1, US Patent No. 5100901), 总收率不到 20%:

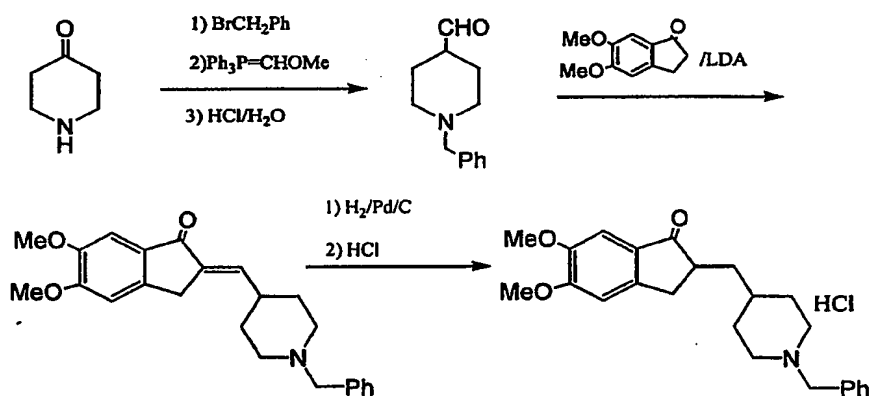


图 1

随后, EP535496 报道了一条简洁的合成路线 (图 2), 然而, 德国 Bayer 公司报道该合成路线的第一步反应副产物较多, 须柱层析分离纯化。我们重复该步反应时, 发现同样的问题, 并发现该合成工艺重复性较差。这样, 一方面, 大大增加了工艺难度, 另一方面, 大大增加了生产成本。同时, 该步反应的收率较低, 使该合成工艺的总收率仅有 29% (见图 2)。可预见该工艺路线工业化生产

难度较大。EP535496 并未见后续专利申请。

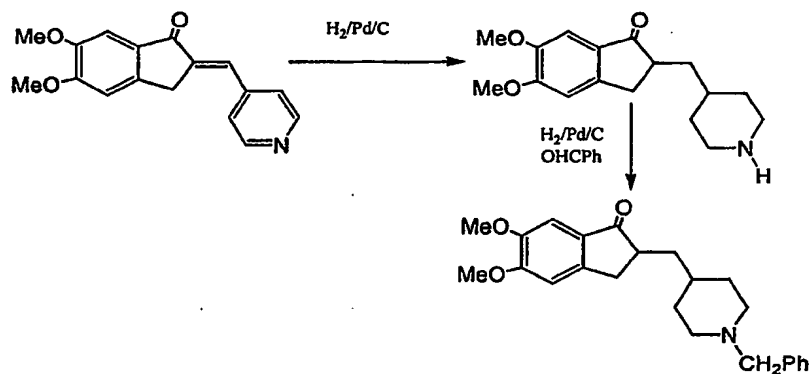


图 2

德国 Bayer 公司报道了一条二步反应的合成工艺路线 (见图 3, U. S. Patent No. 5606064):

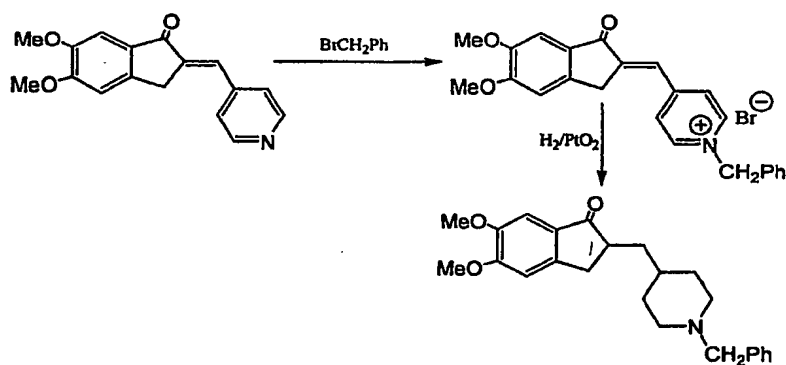


图 3

该路线报道的总收率为 53%，然而当日本 Eisai 药物公司的科学家重复该路线时，他们发现该路线中最关键的第二步收率仅有 38% (请参考 US Patent No. 6252081)，因而，该合成工艺路线能得到的总收率不高于 27%。

日本 Eisai 医药公司最近推出了另一条改良工艺路线 (图 4, US Patent No. 6252081)。该路线每步均可由重结晶提纯，且其最关键的最后一步收率很高，副产物很少，因而适合工业化生产，最高的总收率可达 69%。该工艺是目前报道的最佳工艺，然而，该合成工艺两步反应中用到 NaH，一步反应用到高浓度 NaOH 水溶液，两步反应需绝对无水条件，因而工艺条件要求高，工艺操作较复杂，反

应溶剂无水要求高，工艺设备无水条件、耐高浓碱条件要求高，设备投资大，因而生产成本较高。

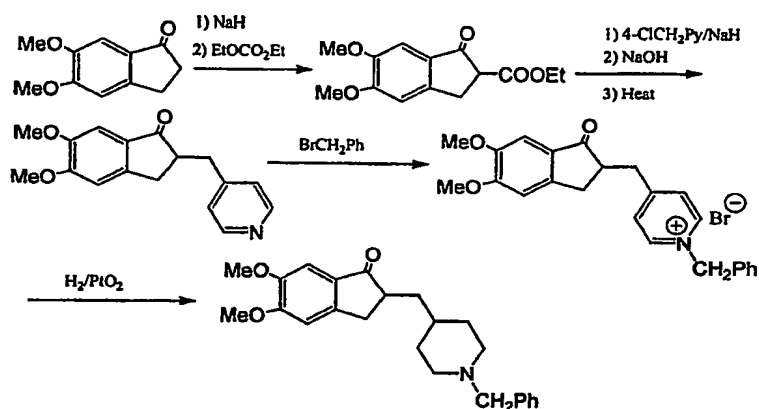


图 4

此外，Finetech 公司发展了两条全新的合成路线（图 5 和图 6，US Patent No. 6252081），其中图 5 所示的工艺无收率报道，且多步反应必须经柱层析分离纯化而使该合成工艺路线工业化价值较低：

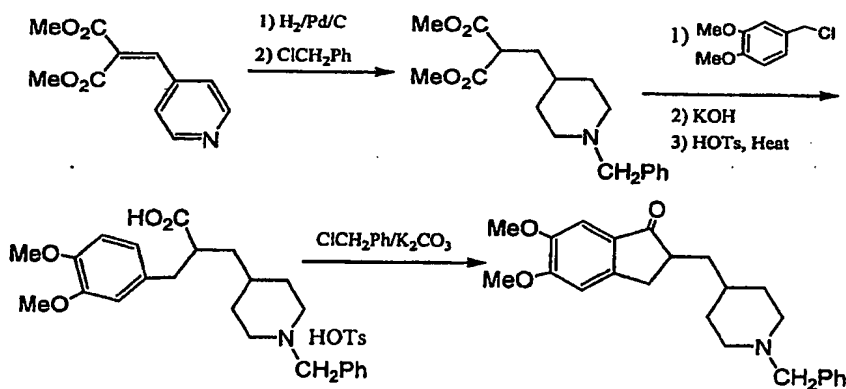


图 5

图 6 所示的第二条工艺路线虽然步骤多，各步反应可用蒸馏或重结晶的方法纯化而不须经柱层析分离纯化，使该合成工艺路线工业化价值较高。据称该合成工艺路线已经在中试规模试验成功。但该工艺路线各步反应工艺操作较复杂，多步反应用到强酸、高腐蚀性试剂，三废多，该工艺最大的缺点是反应步骤多，尽管每步反应收率均高，但总收率仅有 19.3%（见图 6），因而大大地限制了它

的工业化价值。

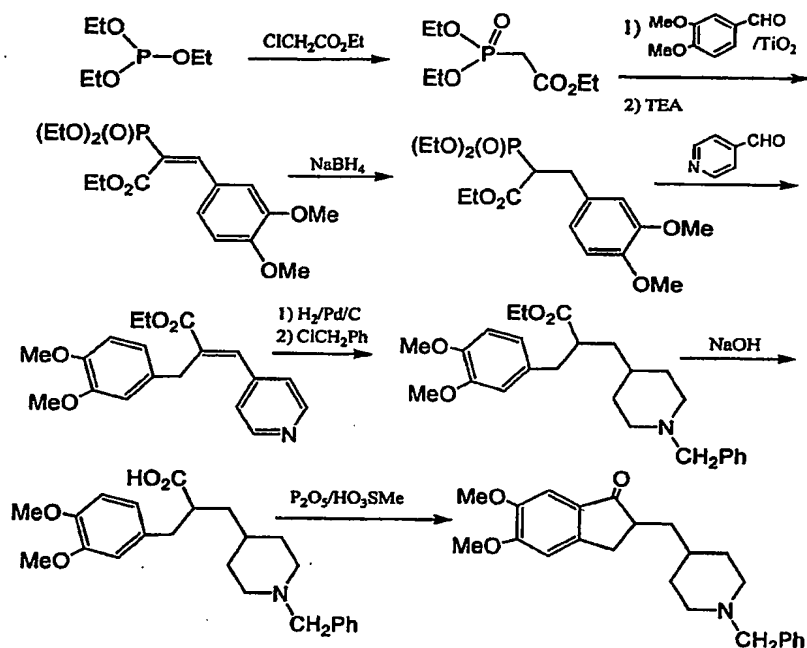


图 6

综上所述，多奈哌齐的合成报道有上述六条工艺路线，其中图 1 所示工艺已工业化生产，图 4 和图 6 所示路线已达到中试工艺规模，而图 2 所示工艺路线从申报欧洲专利至今未见后续报道，图 3 所示路线未见中试成功报道。从合成路线上分析，恰恰是图 2 和图 3 所示工艺路线最短。

从我们重复图 2 所示合成路线的结果来看，主要是由于 2-(4-吡啶亚甲基)-5,6-二甲氧基-1-茚酮为一大共轭体系，要用催化氢化的条件同时氢化双键和吡啶环比较困难。如果升高催化氢化温度，则易把羰基一并还原成羟基，从而为纯化带来困难，经柱层析纯化后的产率低于 40%。而图 3 所示的合成路线的难度也在催化氢化这一步，尽管 N-苯甲基化后生成了吡啶季铵盐而大大活化了吡啶环，但苯甲基也较易在该条件下氢解掉。日本 Eisai 公司的科学家和我们实验室重复该反应的结果均证明，该反应副产物多，不仅给纯化带来困难，同时也大大降低了收率。

克服上述困难可从两方面入手，比如日本 Eisai 公司的方法，即图 4 所示的方法，该法得到的吡啶类似物中的吡啶环不与 1-茚酮部分共轭，然后再用形成 N-

苯甲基季铵盐的方法有效地活化该吡啶环,其结果是可在非常温和的条件下催化氢化该 N-苯甲基季铵盐化的吡啶环而不影响羰基和 N-苯甲基,从而得到高收率的目标化合物。

另一个方法是用非 N-苯甲基化的方式使该吡啶环形成季铵盐而活化,从而完全避免在催化氢化该吡啶季铵盐的过程中的去苯甲基化副反应。比如 Joseph Sam 等的做法(*J. Heterocyclo. Chem* Vol 2, 366, 见图 7),据报道该反应的收率为 100%,然而,该法不适于制备多奈哌齐。

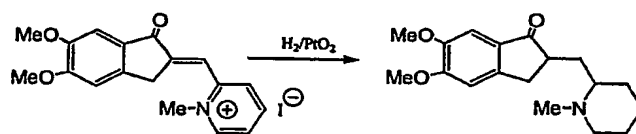


图 7

三、发明内容

综上所述,要克服图 2 和图 3 所示工艺路线的缺点关键在于活化其中的吡啶环的同时不带来新的付反应。借鉴图 7 所示反应的成功经验,我们设想用强酸使 2-(4-吡啶亚甲基)-1-茚酮衍生物中的吡啶环上的氮原子完全质子化而生成稳定的吡啶铵盐的方法来活化该吡啶环,该质子化法活化的吡啶环在催化氢化后生成的质子化哌啶环(哌啶铵盐,式 IV 所示化合物)可直接 N-苯甲基化而得到多奈哌齐或其衍生物(见图 8)。这样,不仅使式(III)所示化合物中吡啶环在温和的条件下催化氢化反应而高收率地得到式(IV)所示的化合物,而且,所得式(IV)所示的化合物可方便地进一步烷基化成目标化合物。

相应地,本发明涉及制备式(I)所示化合物的新方法,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 分别表示 H、F、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基, R^5 表示苯基或取代的苯基, n 为 0-2 的正整数,其特征为所述的方法包括图 8 所示的三步反应。

第一步反应是由式(II)所示的化合物和 4-吡啶甲醛在强酸 HX 存在下反应生成式(III)所示的化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 分别表示 H、F、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基, HX 为所有能使式(III)所示化合物稳定的强酸,包括但不限于烷基磺酸、苯磺酸或取代苯磺酸、对苯二磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、硫酸、磷酸、硝酸和盐酸,较合适的酸包括甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、对苯二磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、硫酸和磷酸,最合适的酸包括甲磺酸、苯磺酸、对甲

苯磺酸。

第二步反应是由式(III)所示的化合物和 H_2 在催化剂存在下反应生成式(IV)所示的化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 分别表示 H、F、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基, HX 为所有能使式(III)所示化合物稳定的强酸, 包括但不限于烷基磺酸、苯磺酸或取代苯磺酸、对苯二磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、硫酸、磷酸、硝酸和盐酸, 较合适的酸包括甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、对苯二磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、硫酸和磷酸, 最合适的酸包括甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸。

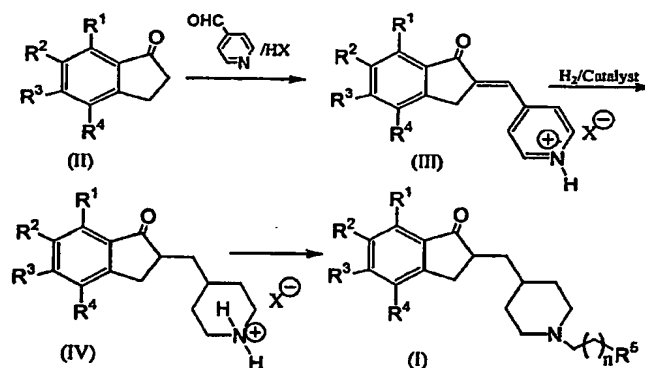
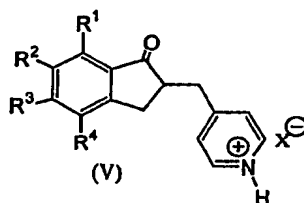


图 8

式(IV)所示化合物也可由式(V)所示化合物与氢气在催化剂存在下反应而得, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 分别表示 H、F、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基, HX 可为所有能使式(V)所示化合物稳定的强酸, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 分别表示 H、F、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基, HX 为所有能使式(III)所示化合物稳定的强酸, 包括但不限于烷基磺酸、苯磺酸或取代苯磺酸、对苯二磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、硫酸、磷酸、硝酸和盐酸, 较合适的酸包括甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、对苯二磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、硫酸和磷酸, 最合适的酸包括甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸。



由式(III)或式(V)所示的化合物和 H_2 反应生成式(IV)所示的化合物所使用的催化剂可以是钨、铂、铈、镍、钨、钨、钨等重金属及它们的氧化物或盐, 较

合适的催化剂为钨碳、铂碳、二氧化铂、氯化钨、氯化铂及雷尼镍，最合适的催化剂为二氧化铂。

该步反应中适合的氢气压力为 1-100 个大气压，较合适的压力为 1-20 个大气压，最合适的压力为 1-5 个大气压。反应温度可从 0-150°C，较适宜的温度为 10-100°C，最适合的反应温度范围为从室温到 50°C。反应投料比为式 (IV) 所示化合物： $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ ：催化剂=1:0.5-3:0.001-0.5，较合适的投料比为式 (IV) 所示化合物： $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ ：催化剂=1:0.8-1.5:0.01-0.2。反应溶剂可用水、醇类、醚类、酯类和有机酸，较合适的溶剂为水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、四氢呋喃、乙酸乙酯和乙酸，最合适的溶剂为水、甲醇、乙醇、四氢呋喃和乙酸。

第三步反应是由式 (IV) 所示的化合物与 $\text{YCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ 在碱作用下生成式 (I) 所示的化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 分别表示 H、F、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基， R^5 表示苯基或取代的苯基，Y 表示 Cl、Br 或 I， $n=0$ 、1 或 2。所述的碱可以是有机碱或无机碱，较适用的碱为 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 KHCO_3 、 NaHCO_3 、 CaCO_3 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、 Li_2CO_3 、 K_3PO_4 、 Na_3PO_4 、 K_2HPO_4 、 NaHPO_4 ，最适用的碱为 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 。

该步反应合适的投料比为：式 (IV) 所示化合物与 $\text{YCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ 的摩尔比可从 3:1 到 1:3，式 (IV) 所示化合物与碱的摩尔比可从 3:1 到 1:50，最适合的投料比为：式 (IV) 所示化合物： $\text{YCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ ：碱=1:0.8-1.5:0.8-2。

该步反应使用的溶剂可以是 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、1,4-二氧六环、乙酸乙酯、异丙醇、异丙醚、丙酮、2-丁酮、六甲基磷酰胺、二甲亚砜等，较适合的溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、二甲亚砜、丙酮和乙酸乙酯，最适合的溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、二甲亚砜。反应温度可从 0°C 到 150°C，比较合适的温度为 10-100°C，最合适的温度为室温到 50°C。

从式 (IV) 所示的化合物制备式 (I) 所示化合物的另一方法是由式 (IV) 所示化合物 $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ 和 H_2 在催化剂作用下反应。催化剂可以是钨、铂、铑、镍、钨、铑等重金属及它们的氧化物或盐，较合适的催化剂为钨碳、铂碳、二氧化铂、氯化钨、氯化铂及雷尼镍。反应中适宜的氢气压力为 1-100 个大气压，较合适的

压力为1-5个大气压。可加入弱酸盐,比如醋酸钠、醋酸钾等促进反应。反应温度可从0-150°C,较适宜的温度为10-100°C,最适合的反应温度为室温到50°C。反应投料比可为式(IV)所示化合物: $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$:催化剂=1:0.5-3:0.001-0.5,较合适的投料比为式(IV)所示化合物: $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$:催化剂=1:0.8-1.5:0.01-0.2。反应溶剂可为水、二氯甲烷、氯仿、1,4-二氧六环、醇类、醚类、酯类和有机酸,较合适的溶剂为水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、二氯甲烷、氯仿、1,4-二氧六环、四氢呋喃、乙酸乙酯和乙酸,最合适的溶剂为四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿和1,4-二氧六环。

从式(IV)所示化合物制备式(I)所示化合物第三种方法是由式(IV)所示化合物与 $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ 在还原剂作用下反应,所述的还原剂包括但不限于 NaBH_4 、 B_2H_6 、 $\text{NaBH}(\text{CN})_3$ 、 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ 、 $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$,反应的投料比为式(IV)所示化合物: $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$:还原剂=1:0.5-3:0.5-4,比较合适的投料比为式(IV)所示化合物: $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$:还原剂=1:0.8-1.5:0.8-1.5,反应溶剂包括但不限于四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸乙酯、1,4-二氧二环、1,2-二氯乙烷、异丙醇、异丙醚和乙酸,最合适的溶剂为四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸乙酯、1,4-二氧二环、1,2-二氯乙烷和乙酸。反应温度可从0-100°C,较合适的温度是从室温到60°C。

适于用本发明制备的式(I)所表示的化合物中适合用作活性药物成分的化合物是 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 分别表示为H、F、Me、OMe或OEt的那些化合物,比较适合用作活性药物成分的化合物是其中 R^1 、 R^2 分别表示H或F, R^3 和 R^4 表示OMe或OEt的那些化合物,最适合用作活性药物成分的化合物是其中 R^1 、 R^2 表示H和 R^3 、 R^4 表示OMe的那些化合物。

适于用本发明制备的式(I)所表示的化合物中适合用作活性药物成分的化合物是 R^5 表示苯基或取代苯基的那些化合物,比较适合用作活性药物成分的化合物是其中 R^5 表示苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基或4-氟苯基的那些化合物,最适合用作活性药物成分的化合物是其中 R^5 表示苯基或3-氟苯基的那些化合物。

适于用本发明制备的式(I)所表示的化合物中适合用作活性药物成分的化合物是 $n=0$ 、1、2的那些化合物,比较适合用作活性药物成分的化合物是 $n=0$ 或1

的那些化合物，最适合用作活性药物成分的化合物是 $n=0$ 的那些化合物。

适于用本发明制备的式(I)所表示的化合物中最适合用作活性药物成分的化合物为 R^1 和 R^4 表示为 H, R^2 和 R^3 表示 OMe, R^5 表示苯基或 3-氟苯基和 $n=0$ 的那些化合物。

本发明所述合成工艺路线技术优越性可由实施方案中[多奈哌齐, 式(II)所示化合物中 R^1 、 R^4 为 H, R^2 、 R^3 为 OCH₃, R^5 为苯基]的合成充分说明。应用本发明所述合成工艺路线, 式(II)所示化合物(R^1 、 R^4 为 H, R^2 、 R^3 为 OCH₃)与 4-吡啶甲醛在对甲苯磺酸作用下, 用甲苯作溶剂回流条件下反应, 冷却后得到黄色晶体状的式(III)所示的化合物, 收率高达 91%, 纯度大于 98%, 随后我们幸运的发现式(III)所示的化合物在二氧化铂催化下与一个大气压的氢气在室温下反应可获得高收率的式(IV)所示的化合物, 并且后者直接以对甲苯磺酸盐的形式与苄基溴反应高税率地生成多奈哌齐, 因而用本发明的合成工艺路线制备多奈哌齐总收率可达 82%。

综上所述, 本发明提供了一种制备多奈哌齐及其衍生物的新方法, 和现有技术相比, 本发明提供的新方法具有反应步骤少、收率高、后处理纯化简便、三废少、工艺及设备要求低等优点。

本发明实施后, 可大大地降低多奈哌齐的生产成本, 减轻现行多奈哌齐生产工艺的环境污染的程度, 因而可带来较大的社会效益和经济效益。

四、具体实施方案

实施例一

2-(4-吡啶亚甲基)-5, 6-二甲氧基-1-茛酮对甲苯磺酸盐

在装备有水分分离器和电磁搅拌的圆底烧瓶中加入 0.96 克 5, 6-二甲氧基-1-茛酮和 0.75 克 4-吡啶甲醛, 加入 100 毫升甲苯, 搅拌使固体反应物溶解后加入 0.95 克对甲苯磺酸, 所得混合物搅拌回流 12 小时后冷却至室温后静置, 抽滤收集所析出底黄色固体 2.141 克, 收率 94%。所得固体干燥后加入 20 毫升无水乙醇, 回流 30 分钟后冷却至 5°C 静置 2 小时, 抽滤收集固体, 滤饼用 5 毫升冷无水乙醇洗, 干燥后得 1.98 克。熔点 209-212°C。¹H NMR (DMSO-d₆): 8.95(d, 2H, $J=6.0$ Hz), 8.23(d, 2H, $J=6.0$ Hz), 7.56(s, 1H), 7.48(d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.27(s, 1H),

7.22(s, 1H), 7.12(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.15(s, 2H), 3.93(s, 3H), 3.85(s, 3H), 2.29(s, 3H)。

实施例二

2-(4-哌啶甲基)-5, 6-二甲氧基-1-茛酮对甲苯磺酸盐

2-(4-吡啶亚甲基)-5, 6-二甲氧基-1-茛酮对甲苯磺酸盐 (0.402 克) 溶于 30 毫升无水甲醇中, 加入 33 毫克 PtO_2 , 在室温下, 一个大气压的氢气中搅拌反应 7 小时, 滤去固体, 滤饼用 5 毫升无水甲醇洗, 滤液旋蒸至干, 加入 15 毫升的无水异丙醇, 加热使之溶解, 冷却至 0°C 静置过夜, 抽滤得白色晶体 0.34 克, 熔点 $191-192^\circ\text{C}$ 。母液旋蒸至干浓缩后得 46 毫克固体, 用液相色谱分析, 其中所需产品纯度为 97%。共得 0.386 克固体, 收率为 94%。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 8.42(brs, 1H), 8.18(brs, 1H), 7.47 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.12(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.11(s, 1H), 7.06(s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.20-3.38 (m, 3H), 2.82-2.95(m, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.65-1.85 (m, 3H), 1.20-1.40(m, 3H)。

实施例三

多奈哌齐的合成 (方法 A)

2-(4-哌啶甲基)-5, 6-二甲氧基-1-茛酮对甲苯磺酸盐 (0.18 克) 溶于 10mL 干燥的 N,N -二甲基甲酰胺中, 一次性加入溴化苄 (0.073 克) 和无水碳酸钾粉末 (0.3 克)。所得混合物室温下搅拌过夜。然后加入 60mL 水, 所得浑浊液用乙酸乙酯萃取 (4*30mL), 合并乙酸乙酯萃取液用饱和 Na_2CO_3 水溶液 (15mL) 和饱和食盐水 (15mL) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 滤去干燥剂后所得滤液旋蒸去溶剂, 真空干燥后得 0.141 克产品, 收率 96%。 ^1H NMR (CDCl_3), 7.15-7.35 (m, 5H), 7.09 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.48(s, 2H), 3.17(dd, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$, $J=17.6\text{Hz}$), 2.82-2.92 (m, 2H), 2.58-2.74 (m, 2H), 1.80-2.03 (m, 3H), 1.57-1.76 (m, 2H), 1.40-1.56 (m, 1H), 1.18-1.40 (m, 3H)。

实施例四

2-[4-(1-间氟苯甲基哌啶) 甲基]-5, 6-二甲氧基-1-茛酮

用实施例三的方法由间氟苄基溴代替溴化苄制得。

实施例五

2-(4-吡啶甲基)-5, 6-二甲氧基-1-茛酮

2-(4-吡啶亚甲基)-5,6-二甲氧基-1-茛酮 (1.80 克) 溶于 15 毫升冰醋酸中, 加入 40 毫克 PtO_2 , 在 80°C 下, 一个大气压的氢气中搅拌反应 6 小时, 滤液旋蒸至干, 加入 30mL 碳酸钠水溶液, 所得浑浊液用氯仿萃取 (5*20mL), 合并氯仿萃取液用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 滤去干燥剂后所得滤液旋蒸去溶剂, 硅胶柱层析分离纯化 ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}=95/5$ 洗脱), 浓缩后得 0.63 克类白色固体, 收率为 35%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.53(brs, 2H), 7.15-7.25 (m, 3H), 6.82(s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.35 (dd, 1H, $J=4.4, 14.0\text{Hz}$), 3.12(dd, 1H, $J=7.6, 16.8\text{Hz}$), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 2H)。

实施例六

2-(4-吡啶甲基)-5,6-二甲氧基-1-茛酮对甲苯磺酸盐

2-(4-吡啶甲基)-5,6-二甲氧基-1-茛酮 (0.60 克) 和对甲苯磺酸 (0.36 克) 溶于 30 毫升无水甲醇中, 加入 60 毫克 PtO_2 , 在室温下、一个大气压的氢气中搅拌反应 6 小时, 滤去固体, 滤液旋蒸至干, 真空干燥后得 1.05 克泡沫固体, 收率为 100%。该品用液相色谱分析, 其中所需产品纯度为 97%。

实施例七

多奈哌齐的合成 (方法 B)

2-(4-吡啶甲基)-5,6-二甲氧基-1-茛酮对甲苯磺酸盐 (0.22 克), 醋酸钠 (0.10 克) 溶于 60 毫升无水甲醇中, 加入 100 毫克 10% Pd/C , 在反应进程 0、2、4、6 和 8 小时时各加入苯甲醛 55 毫克, 在室温下和一个大气压的氢气中搅拌反应 10 小时, 滤去固体, 滤液旋蒸至干, 加入 30mL 5% 碳酸钠水溶液, 所得浑浊液用乙酸乙酯萃取 (3*30mL), 合并乙酸乙酯萃取液用饱和 Na_2CO_3 水溶液 (15mL) 和饱和食盐水 (15mL) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 滤去干燥剂后所得滤液旋蒸去溶剂后得 0.67 克油, 硅胶柱层析纯化后得 0.11 克, 收率 62%。

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日:
2005年5月19日(19.05.2005)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 2005/044805 A1

(51) 国际分类号⁷: C07D 231/26, 213/50, A61K 31/445

(21) 国际申请号: PCT/CN2004/001227

(22) 国际申请日: 2004年10月28日(28.10.2004)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200310106920.3 2003年11月5日(05.11.2003) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 天津和美生物技术有限公司(TIANJIN HEMEY BIO-TECH CO., LTD.) [CN/CN]; 中国天津市经济技术开发区晓园新村31-101, Tianjin 300457 (CN)。

(72) 发明人;及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 张和胜(ZHANG, Hesheng) [CN/CN]; 中国天津市经济技术开发区晓园新村31-101, Tianjin 300457 (CN)。

(74) 代理人: 天津才智专利商标代理有限公司(TIANJIN CAIZHI PATENT & TRADEMARK AGENCY, LTD) 中国天津市和平区卫津路149号云琅新居A座2门1302号, Tianjin 300070 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护):
AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护):
ARIPO(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

根据细则4.17的声明:

— 发明人资格(细则4.17(iv))仅对美国

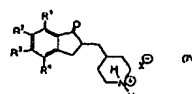
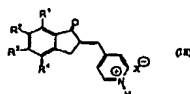
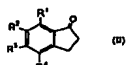
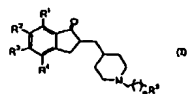
本国际公布:

— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: A NOVEL PROCESS FOR PREPARING DONEPEZIL AND ITS DERIVATIVES

(54) 发明名称: 合成多奈哌齐及其衍生物的新方法



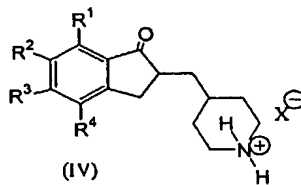
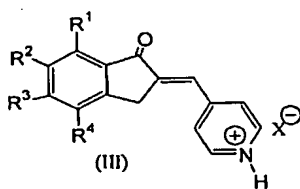
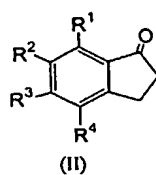
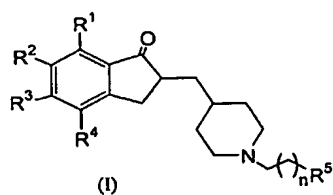
(57) Abstract: The invention provides a novel process for preparing Donepezil and its derivatives of formula (I), wherein R₁, R₂, R₃, and R₄ represent each H, F, C₁-4 alkyl or C₁-4 alkoxy, R₅ represents phenyl or substituted phenyl, and n is 0, 1 or 2, which is characterized by that it comprises the steps of: reacting 4-pyridylaldehyde with a compound of formula (II) to form a compound of formula (III), catalytically hydrogenating the compound of formula (III) to form a compound of formula (IV), and alkylating the compound of formula (IV) to give the compound of formula (I).

[见续页]



(57) 摘要

一种合成多奈哌齐及其衍生物的新方法。本发明涉及制备式 (I) 所示的多奈哌齐及其衍生物的新方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 分别表示为 H、F、C1-4 烷基或 C1-4 烷氧基, R^5 表示苯基或取代的苯基, n 为 0、1 或 2, 其特征为所述的方法包括下列反应步骤: 4-吡啶甲醛与式 (II) 所示的化合物反应生成式 (III) 所示化合物, 式 (III) 所示化合物经催化氢化得到式 (IV) 所示化合物, 式 (IV) 所示化合物经烷基化过程得到式 (I) 所示的化合物。



说明书

合成多奈哌齐及其衍生物的新方法

技术领域

本发明涉及制备多奈哌齐 (Donepezil) 及其衍生物的新方法。

背景技术

多奈哌齐为选择性好, 生物利用度高, 活性高的新一代可逆性乙酰胆碱脂酶抑制剂。它可选择性的抑制脑中枢乙酰胆碱脂酶, 而对周边组织如心肌及血红细胞的乙酰胆碱脂酶作用弱。此外, 它的生物利用度高、半衰期长, 因而用药方便, 且无肝毒性, 病人耐受性极好。由于多奈哌齐对老年痴呆症(AD)疗效显著, 其市场规模越来越大。

多奈哌齐及其衍生物的合成因而成为热点, 最早的合成方法是由日本 Eisai 医药公司报道 (图 1, US Patent No. 5100901), 总收率不到 20%:

随后, EP535496 报道了一条简洁的合成路线 (图 2), 然而, 该合成路线的第一步反应副产物较多, 须柱层析分离纯化。我们重复该步反应时, 发现同样的问题, 并发现该合成工艺重复性较差。这样, 一方面, 大大增加了工艺难度, 另一方面, 大大增加了生产成本。同时, 该步反应的收率较低, 使该合成工艺的总收率仅有 29% (见图 2)。可预见该工艺路线工业化生产难度较大。EP535496 并未见后续专利申报。

德国 Bayer 公司报道了一条二步反应的合成工艺路线 (见图 3, U. S. Patent No. 5606064): 该路线报道的总收率为 53%, 然而当日本 Eisai 药物公司的科学家重复该路线时, 他们发现该路线中最关键的第二步收率仅有 38% (请参考 US Patent No. 6252081), 因而, 该合成工艺路线能得到的总收率不高于 27%。

日本 Eisai 医药公司最近推出了另一条改良工艺路线 (图 4, US Patent No. 6252081)。该路线每步均可由重结晶提纯, 且其最关键的最后一步收率很高, 副产物很少, 因而适合工业化生产, 最高的总收率可达 69%。该工艺是目前报道的最佳工艺, 然而, 该合成工艺两步反应中用到 NaH, 一步反应用到高浓度 NaOH 水溶液, 两步反应需绝对无水条件, 因而工艺条件要求高, 工艺操作较复杂, 反

应溶剂无水要求高，工艺设备无水条件、耐碱条件要求高，设备投资大，因而生产成本较高。

此外，Finetech 公司发展了两条全新的合成路线（图 5 和图 6，US Patent No. 6252081），其中图 5 所示的工艺无收率报道，且其中多步反应产物必须经柱层析分离纯化而使该合成工艺路线工业化价值较低。

图 6 所示的第二条工艺路线虽然步骤多，各步反应可用蒸馏或重结晶的方法纯化而不须经柱层析分离纯化，使该合成工艺路线工业化价值较高。据称该合成工艺路线已经在中试规模试验成功。但该工艺路线各步反应工艺操作较复杂，多步反应用到强酸、高腐蚀性试剂，三废多，该工艺最大的缺点是反应步骤多，尽管每步反应收率均高，但总收率仅有 19.3%（见图 6），因而大大地限制了它的工业化价值。

综上所述，多奈派齐的合成报道有上述六条工艺路线，其中图 1 所示工艺已工业化生产，图 4 和图 6 所示路线已达到中试工艺规模，而图 2 所示工艺路线从申报欧洲专利至今未见后续报道，图 3 所示路线未见中试成功报道。从合成路线上分析，恰恰是图 2 和图 3 所示工艺路线最短。

从我们重复图 2 所示合成路线的结果来看，主要是由于 2-（4-吡啶亚甲基）-5,6-二甲氧基-1-茚酮为一大共轭体系，要用催化氢化的条件同时氢化双键和吡啶环比较困难。如果升高催化氢化温度，则易把羰基一并还原成羟基，从而为纯化带来困难，经柱层析纯化后的产率低于 40%。而图 3 所示的合成路线的难度也在催化氢化这一步，尽管 N-苯甲基化后生成了吡啶季铵盐而大大活化了吡啶环，但苯甲基也较易在该条件下氢解掉。日本 Eisai 公司的科学家和我们实验室重复该反应的结果均证明，该反应副产物多，不仅给纯化带来困难，同时也大大降低了收率。

克服上述困难可从两方面入手，比如日本 Eisai 公司的方法，即图 4 所示的方法，该法得到的吡啶类似物中的吡啶环不与 1-茚酮部分共轭，然后再用形成 N-苯甲基季铵盐的方法有效地活化该吡啶环，其结果是可在较温和的条件下催化氢化该 N-苯甲基季铵盐化的吡啶环而不影响羰基和 N-苯甲基，从而得到高收率的目标化合物。

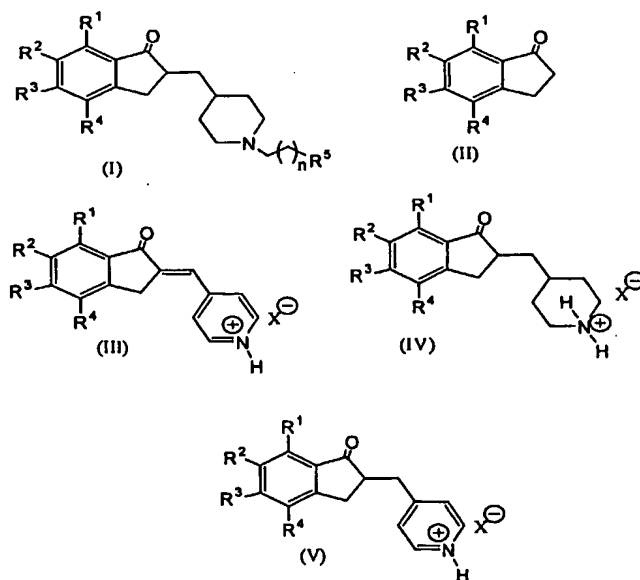
另一个方法是用非 N-苯甲基化的方式使该吡啶环形成季铵盐而活化，从而

完全避免在催化氢化该吡啶季铵盐的过程中的去苯甲基化副反应。比如 Joseph Sam 等的做法 (*J. Heterocyclo. Chem* Vol 2, 366, 见图 7), 据报道该反应的收率为 100%, 然而, 该法不适于制备多奈哌齐。

发明内容

综上所述, 要克服图 2 和图 3 所示工艺路线的缺点关键在于活化其中的吡啶环的同时不带来新的副反应。借鉴图 7 所示反应的成功经验, 我们设想用强酸使 2-(4-吡啶亚甲基)-1-茚酮衍生物中的吡啶环上的氮原子完全质子化而生成稳定的吡啶铵盐的方法来活化该吡啶环, 该质子化法活化的吡啶环在催化氢化后生成的质子化哌啶环(哌啶铵盐, 式 IV 所示化合物)可直接 N-苯甲基化而得到多奈哌齐或其衍生物(见图 8)。这样, 不仅使式 (III) 所示化合物中吡啶环在温和的条件下催化氢化反应而高收率地得到式 (IV) 所示的化合物, 而且, 得到式 (IV) 所示的化合物可方便地进一步烷基化成目标化合物。

相应地, 本发明涉及制备式 (I) 所示化合物的新方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 分别表示 H、F、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基, R^5 表示苯基或取代的苯基, n 为 0-2 的正整数, 其特征为所述的方法包括图 8 所示的三步反应。

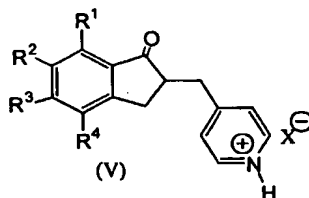


第一步反应是由式 (II) 所示的化合物和 4-吡啶甲醛在强酸 HX 存在下反应生成式 (III) 所示的化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 分别表示 H、F、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基, HX 为所有能使式 (III) 所示化合物稳定的强酸, 包括但不限于烷

基磺酸、苯磺酸或取代苯磺酸、对苯二磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、硫酸、磷酸、硝酸和盐酸，较合适的酸包括甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、对苯二磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、硫酸和磷酸，最合适的酸包括甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸。

第二步反应是由式(III)所示的化合物和 H_2 在催化剂存在下反应生成式(IV)所示的化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 分别表示 H、F、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基，HX 为所有能使式(III)所示化合物稳定的强酸，包括但不限于烷基磺酸、苯磺酸或取代苯磺酸、对苯二磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、硫酸、磷酸、硝酸和盐酸，较合适的酸包括甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、对苯二磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、硫酸和磷酸，最合适的酸包括甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸。

式(IV)所示化合物也可由式(V)所示化合物与氢气在催化剂存在下反应而得，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 分别表示 H、F、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基，HX 可为所有能使式(V)所示化合物稳定的强酸，包括但不限于烷基磺酸、苯磺酸或取代苯磺酸、对苯二磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、硫酸、磷酸、硝酸和盐酸，较合适的酸包括甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、对苯二磺酸、1-萘磺酸、2-萘磺酸、硫酸和磷酸，最合适的酸包括甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸。



由式(III)或式(V)所示的化合物和 H_2 反应生成式(IV)所示的化合物所使用的催化剂可以是钨、铂、铈、镍、钨、铈等重金属及它们的氧化物或盐，较合适的催化剂为钨碳、铂碳、二氧化铂、氯化钨、氯化铂及雷尼镍，最合适的催化剂为二氧化铂。

该步反应中适合的氢气压力为1-100个大气压，较合适的压力为1-20个大气压，最合适的压力为1-5个大气压。反应温度可从0-150°C，较适宜的温度为10-100°C，最适合的反应温度范围为从室温到50°C。反应投料比为式(III)或式(V)所示化合物:催化剂=1:0.001-0.5，较合适的投料比为式(III)或式(V)所示化合物:催化剂=1:0.01-0.2。反应溶剂可用水、醇类、醚类、酯类和有机酸，

较合适的溶剂为水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、四氢呋喃、乙酸乙酯和乙酸，最合适的溶剂为水、甲醇、乙醇、四氢呋喃和乙酸。

第三步反应是由式(IV)所示的化合物与 $\text{YCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ 在碱作用下生成式(I)所示的化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 分别表示 H、F、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基， R^5 表示苯基或取代的苯基，Y 表示 Cl、Br 或 I， $n=0$ 、1 或 2。所述的碱可以是有机碱或无机碱，较适用的碱为 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 KHCO_3 、 NaHCO_3 、 CaCO_3 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、 Li_2CO_3 、 K_3PO_4 、 Na_3PO_4 、 K_2HPO_4 、 Na_2HPO_4 ，最适用的碱为 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 。

该步反应合适的投料比为：式(IV)所示化合物与 $\text{YCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ 的摩尔比可从 3:1 到 1:3，式(IV)所示化合物与碱的摩尔比可从 3:1 到 1:50，最适合的投料比为：式(IV)所示化合物： $\text{YCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ ：碱=1:0.8-1.5:0.8-2。

该步反应使用的溶剂可以是 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、1,4-二氧六环、乙酸乙酯、异丙醇、异丙醚、丙酮、2-丁酮、六甲基磷酰胺、二甲亚砜等，较适合的溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、二甲亚砜、丙酮和乙酸乙酯，最适合的溶剂为 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、二甲亚砜。反应温度可从 0°C 到 150°C ，比较合适的温度为 $10-100^\circ\text{C}$ ，最合适的温度为室温到 50°C 。

从式(IV)所示的化合物制备式(I)所示化合物的另一方法是由式(IV)所示化合物和 $\text{OHC}-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ 和 H_2 在催化剂作用下反应。催化剂可以是钯、铂、铑、镍、钌、铱等重金属及它们的氧化物或盐，较合适的催化剂为钯碳、铂碳、二氧化铂、氯化钯、氯化铂及雷尼镍。反应中适宜的氢气压力为 1-100 个大气压，最合适的压力为 1-5 个大气压。可加入弱酸盐，比如醋酸钠、醋酸钾等促进反应。反应温度可从 $0-150^\circ\text{C}$ ，较适宜的温度为 $10-100^\circ\text{C}$ ，最适合的反应温度为室温到 50°C 。反应投料比可为式(IV)所示化合物： $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ ：催化剂=1:0.5-3:0.001-0.5，较合适的投料比为式(IV)所示化合物： $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ ：催化剂=1:0.8-1.5:0.01-0.2。反应溶剂可为水、二氯甲烷、氯仿、1,4-二氧六环、醇类、醚类、酯类和有机酸，较合适的溶剂为水、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、二氯甲烷、氯仿、1,4-二氧六环、四氢呋喃、乙酸乙酯和乙酸，最合适的溶剂为

四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿和 1, 4-二氧六环。

从式(IV)所示化合物制备式(I)所示化合物第三种方法是由式(IV)所示化合物与 $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ 在还原剂作用下反应, 所述的还原剂包括但不限于 NaBH_4 、 B_2H_6 、 $\text{NaBH}(\text{CN})_3$ 、 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ 、 $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$, 反应的投料比为式(IV)所示化合物: $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$:还原剂=1:0.5-3:0.5-4, 比较合适的投料比为式(IV)所示化合物: $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$:还原剂=1:0.8-1.5:0.8-1.5, 反应溶剂包括但不限于四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸乙酯、1, 4-二氧六环、1, 2-二氯乙烷、异丙醇、异丙醚和乙酸, 最合适的溶剂为四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、乙酸乙酯、1, 4-二氧六环、1, 2-二氯乙烷和乙酸。反应温度可从 0-100 °C, 较合适的温度是从室温到 60°C。

适于用本发明制备的式(I)所表示的化合物中适合用作活性药物成分的化合物是 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 分别表示为 H、F、Me、OMe 或 OEt 的那些化合物, 比较适合用作活性药物成分的化合物是其中 R^1 、 R^4 分别表示 H 或 F, R^2 和 R^3 表示 OMe 或 OEt 的那些化合物, 最适合用作活性药物成分的化合物是其中 R^1 、 R^4 表示 H 和 R^2 、 R^3 表示 OMe 的那些化合物。

适于用本发明制备的式(I)所表示的化合物中适合用作活性药物成分的化合物是 R^5 表示苯基或取代苯基的那些化合物, 比较适合用作活性药物成分的化合物是其中 R^5 表示苯基、3-氯苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基或 4-氟苯基的那些化合物, 最适合用作活性药物成分的化合物是其中 R^5 表示苯基或 3-氟苯基的那些化合物。

适于用本发明制备的式(I)所表示的化合物中适合用作活性药物成分的化合物是 $n=0$ 、1、2 的那些化合物, 比较适合用作活性药物成分的化合物是 $n=0$ 或 1 的那些化合物, 最适合用作活性药物成分的化合物是 $n=0$ 的那些化合物。

适于用本发明制备的式(I)所表示的化合物中最适合用作活性药物成分的化合物为 R^1 和 R^4 表示为 H, R^2 和 R^3 表示 OMe, R^5 表示苯基或 3-氟苯基和 $n=0$ 的那些化合物。

本发明所述合成工艺路线技术优越性可由实施方案中[多奈哌齐, 式(I)所示化合物中 R^1 、 R^4 为 H, R^2 、 R^3 为 OCH_3 , R^5 为苯基, n 为 0]的合成充分说明。应用本发明所述合成工艺路线, 式(II)所示化合物(R^1 、 R^4 为 H, R^2 、 R^3 为 OCH_3)

与 4-吡啶甲醛在对甲苯磺酸作用下, 用甲苯作溶剂回流条件下反应, 冷却后得到黄色晶体状的式(III)所示的化合物, 收率高达 91%, 纯度大于 98%, 随后我们发现式(III)所示的化合物在二氧化铂催化下与一个大气压的氢气在室温下反应可获得高收率的式(IV)所示的化合物, 并且后者直接以对甲苯磺酸盐的形式与苄基溴反应高收率地生成多奈哌齐, 因而用本发明的合成工艺路线制备多奈哌齐总收率可达 82%。

综上所述, 本发明提供了一种制备多奈哌齐及其衍生物的新方法, 和现有技术相比, 本发明提供的新方法具有反应步骤少、收率高、后处理纯化简便、三废少、工艺及设备要求低等优点。

本发明实施后, 可大大地降低多奈哌齐的生产成本, 减轻现行多奈哌齐生产工艺的环境污染的程度, 因而可带来较大的社会效益和经济效益。

附图说明

图 1 为日本 Eisai 医药公司的多奈哌齐及其衍生物合成方法。

图 2 为 EP535496 报道的多奈哌齐合成方法。

图 3 为德国 Bayer 公司的多奈哌齐及其衍生物合成方法。

图 4 为日本 Eisai 医药公司的多奈哌齐及其衍生物改良合成方法。

图 5 和图 6 为 Finetech 公司的多奈哌齐及其衍生物两种合成方法。

图 7 为 N-甲基吡啶季铵盐的催化氢化还原方法。

图 8 本发明的多奈哌齐及其衍生物合成方法。

具体实施方式

实施例一

2-(4-吡啶亚甲基)-5, 6-二甲氧基-1-茛酮对甲苯磺酸盐

在装备有水分分离器和电磁搅拌的圆底烧瓶中加入 0.96 克 5, 6-二甲氧基-1-茛酮和 0.75 克 4-吡啶甲醛, 加入 100 毫升甲苯, 搅拌使固体反应物溶解后加入 0.95 克对甲苯磺酸, 所得混合物搅拌回流 12 小时后冷却至室温后静置, 抽滤收集所析出的黄色固体 2.141 克, 收率 94%。所得固体干燥后加入 20 毫升无水乙醇, 回流 30 分钟后冷却至 5°C 静置 2 小时, 抽滤收集固体, 滤饼用 5 毫升冷无水乙醇洗, 干燥后得 1.98 克。熔点 209-212°C。¹H NMR (DMSO-d₆): 8.95(d, 2H, J=6.0Hz), 8.23(d, 2H, J=6.0Hz), 7.56(s, 1H), 7.48(d, 2H, J=8.0Hz), 7.27(s, 1H),

7.22(s, 1H), 7.12(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 4.15(s, 2H), 3.93(s, 3H), 3.85(s, 3H), 2.29(s, 3H)。

实施例二

2-(4-哌啶甲基)-5, 6-二甲氧基-1-茛酮对甲苯磺酸盐

2-(4-吡啶亚甲基)-5, 6-二甲氧基-1-茛酮对甲苯磺酸盐 (0.402 克)溶于 30 毫升无水甲醇中, 加入 33 毫克 PtO_2 , 在室温下, 一个大气压的氢气中搅拌反应 7 小时, 滤去固体, 滤饼用 5 毫升无水甲醇洗, 滤液旋蒸至干, 加入 15 毫升的无水异丙醇, 加热使之溶解, 冷却至 0°C 静置过夜, 抽滤得白色晶体 0.34 克, 熔点 $191-192^\circ\text{C}$ 。母液旋蒸至干浓缩后得 46 毫克固体, 用液相色谱分析, 其中所需产品纯度为 97%。共得 0.386 克固体, 收率为 94%。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 8.42(brs, 1H), 8.18(brs, 1H), 7.47 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.12(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.11(s, 1H), 7.06(s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.20-3.38 (m, 3H), 2.82-2.95(m, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.65-1.85 (m, 3H), 1.20-1.40(m, 3H)。

实施例三

多奈哌齐的合成 (方法 A)

2-(4-哌啶甲基)-5, 6-二甲氧基-1-茛酮对甲苯磺酸盐 (0.18 克)溶于 10mL 干燥的 N,N -二甲基甲酰胺中, 一次性加入溴化苄 (0.073 克)和无水碳酸钾粉末 (0.3 克)。所得混合物室温下搅拌过夜。然后加入 60mL 水, 所得浑浊液用乙酸乙酯萃取 (4*30mL), 合并乙酸乙酯萃取液用饱和 Na_2CO_3 水溶液 (15mL) 和饱和食盐水 (15mL) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 滤去干燥剂后所得滤液旋蒸去溶剂, 真空干燥后得 0.141 克产品, 收率 96%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), 7.15-7.35 (m, 5H), 7.09 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.48(s, 2H), 3.17(dd, 1H, $J=8.0\text{ Hz}$, $J=17.6\text{Hz}$), 2.82-2.92 (m, 2H), 2.58-2.74 (m, 2H), 1.80-2.03 (m, 3H), 1.57-1.76 (m, 2H), 1.40-1.56 (m, 1H), 1.18-1.40 (m, 3H)。

实施例四

2-[4-(1-间氟苯甲基哌啶)甲基]-5, 6-二甲氧基-1-茛酮

用实施例三的方法由间氟苄基溴代替溴化苄制得。

实施例五

2-(4-吡啶甲基)-5, 6-二甲氧基-1-茛酮

2-(4-吡啶亚甲基)-5,6-二甲氧基-1-茛酮(1.80克)溶于15毫升冰醋酸中,加入40毫克PtO₂,在80°C下,一个大气压的氢气中搅拌反应6小时,滤去固体,滤液旋蒸至干,加入30mL碳酸钠水溶液,所得浑浊液用氯仿萃取(5*20mL),合并氯仿萃取液用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,滤去干燥剂后所得滤液旋蒸去溶剂,硅胶柱层析分离纯化(CHCl₃/CH₃OH=95/5洗脱),浓缩后得0.63克类白色固体,收率为35%。¹H NMR (CDCl₃): 8.53(brs, 2H), 7.15-7.25 (m, 3H), 6.82(s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.35 (dd, 1H, J=4.4, 14.0Hz), 3.12(dd, 1H, J=7.6, 16.8Hz), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 2H)。

实施例六

2-(4-哌啶甲基)-5,6-二甲氧基-1-茛酮对甲苯磺酸盐

2-(4-吡啶甲基)-5,6-二甲氧基-1-茛酮(0.60克)和对甲苯磺酸(0.36克)溶于30毫升无水甲醇中,加入60毫克PtO₂,在室温下、一个大气压的氢气中搅拌反应6小时,滤去固体,滤液旋蒸至干,真空干燥后得1.05克泡沫固体,收率为100%。该品用液相色谱分析,其中所需产品纯度为97%。

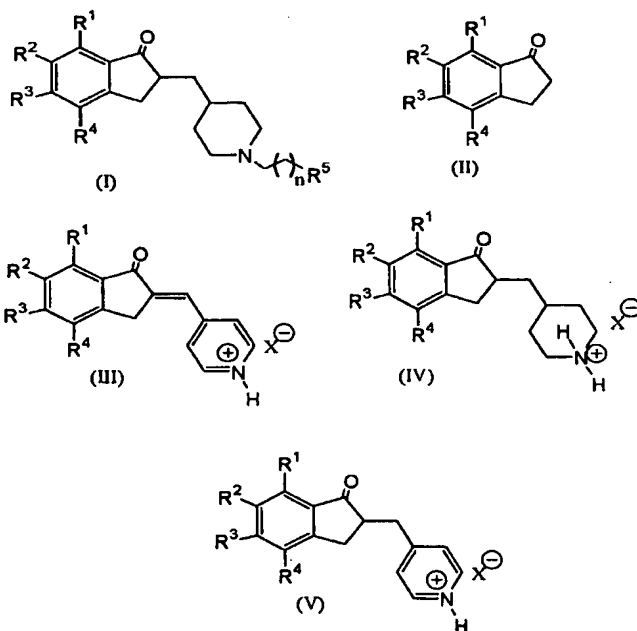
实施例七

多奈哌齐的合成 (方法B)

2-(4-哌啶甲基)-5,6-二甲氧基-1-茛酮对甲苯磺酸盐(0.22克),醋酸钠(0.10克)溶于60毫升无水甲醇中,加入100毫克10% Pd/C,在反应进程0、2、4、6和8小时时各加入苯甲醛55毫克,在室温下和一个大气压的氢气中搅拌反应10小时,滤去固体,滤液旋蒸至干,加入30mL 5% 碳酸钠水溶液,所得浑浊液用乙酸乙酯萃取(3*30mL),合并乙酸乙酯萃取液用饱和Na₂CO₃水溶液(15mL)和饱和食盐水(15mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥,滤去干燥剂后所得滤液旋蒸去溶剂后得0.67克油,硅胶柱层析纯化后得0.11克,收率62%。

权 利 要 求 书

1. 一种合成式 (I) 所示的多奈哌齐及其衍生物的新方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 分别表示为 H、F、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, R^5 表示苯基或取代的苯基, n 为 0、1 或 2, 其特征为所述的方法包括下列反应步骤:
 - A. 4-吡啶甲醛与式 (II) 所示的化合物在强酸 HX 作用下反应生成式 (III) 所示的化合物。
 - B. 式 (III) 所示的化合物或式 (V) 所示的化合物经催化氢化得到式 (IV) 所示的化合物或其相应的自由碱。
 - C. 式 (IV) 所示的化合物经烷基化反应得到式 (I) 所示的化合物。



2. 权利要求 1 中合成式 (I) 所示化合物的新方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 分别表示为 H、F、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, R^5 表示苯基或取代的苯基, n 为 0、1 或 2, 其特征为由式 (IV) 所示化合物与卤代烃 $Y-(CH_2)_{n+1}R^5$ 在碱作用下反应得到式 (I) 所示的化合物, 其中 Y 为 Cl、Br 或 I。
3. 权利要求 1 中合成式 (I) 所示化合物的新方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 分别表示为 H、F、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, R^5 表示苯基或取代的苯基, n 为 0、1 或 2, 其特征为式 (IV) 所示的化合物与 $OHC-(CH_2)_nR^5$ 在还原剂反应得到

式 (I) 所示的化合物。

4. 权利要求 1 中合成式 (I) 所示化合物的新方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 分别表示为 H、F、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, HX 代表烷基磺酸、苯磺酸或取代的苯磺酸、盐酸、硫酸或磷酸, 其特征为式 (III) 所示的化合物经催化氢化反应得到式 (IV) 所示的化合物或其相应的自由碱。
5. 权利要求 1 中合成式 (I) 所示化合物的新方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 分别表示为 H、F、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, HX 代表强酸, 其特征为式 (V) 所示的化合物经催化氢化反应得到式 (IV) 所示的化合物或其相应的自由碱。
6. 权利要求 1 中合成式 (I) 所示化合物的新方法, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 分别表示为 H、F、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, HX 代表强酸, 其特征为式 (II) 所示的化合物与 4-吡啶甲醛在 HX 作用下反应生成式 (III) 所示的化合物。
7. 权利要求 1、2、3 或 6 中合成式 (I) 所示化合物的新方法, 其特征为 R^1 、 R^4 代表 H, R^2 、 R^3 代表甲氧基, R^5 表示苯基、3-氟苯基, n 代表 0, HX 代表甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸, Y 为 Cl、Br 或 I。
8. 权利要求 1、4 或 5 中合成式 (I) 所示化合物的新方法, 其特征为式 (III) 所示化合物中 R^1 、 R^4 代表 H, R^2 、 R^3 代表甲氧基和 HX 代表甲磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸的化合物经催化氢化得到相应的式 (IV) 所示的化合物或其相应的自由碱时所使用的催化剂为钨、铂、铑、镍、钌或它们的氧化物或盐。
9. 权利要求 1、4 或 5 中合成式 (I) 所示的化合物的新方法, 其特征为式 (V) 所示化合物中 R^1 、 R^4 代表 H, R^2 、 R^3 代表甲氧基和 HX 代表甲磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸的化合物经催化氢化得到相应的式 (IV) 所示的化合物或其相应的自由碱时所使用的催化剂为钨、铂、铑、镍、钌或它们的氧化物或盐。
10. 权利要求 1 或 6 中合成式 (I) 所示化合物的新方法, 其特征为所述的 4-吡啶甲醛与式 (II) 所示化合物中 R^1 、 R^4 代表 H, R^2 、 R^3 代表甲氧基的化合物在甲磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸作用下反应生成相应的式 (III) 所示的化合物。

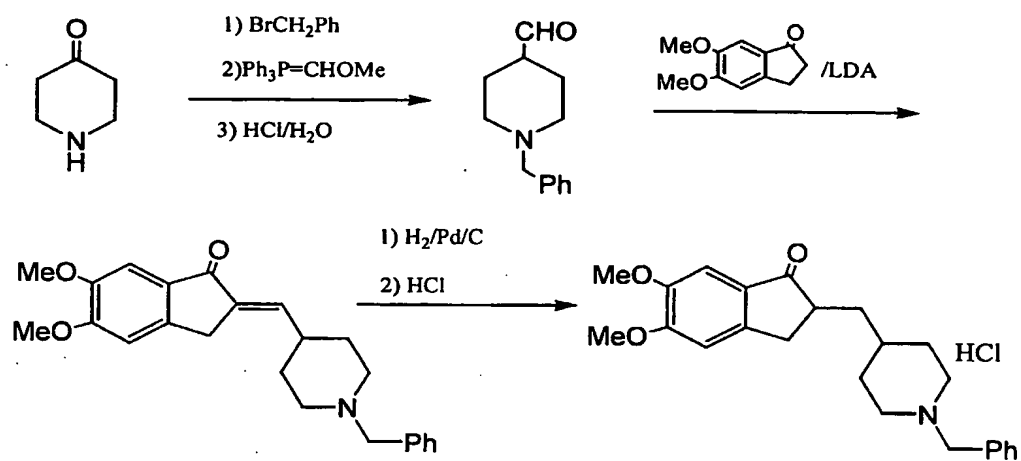


图 1

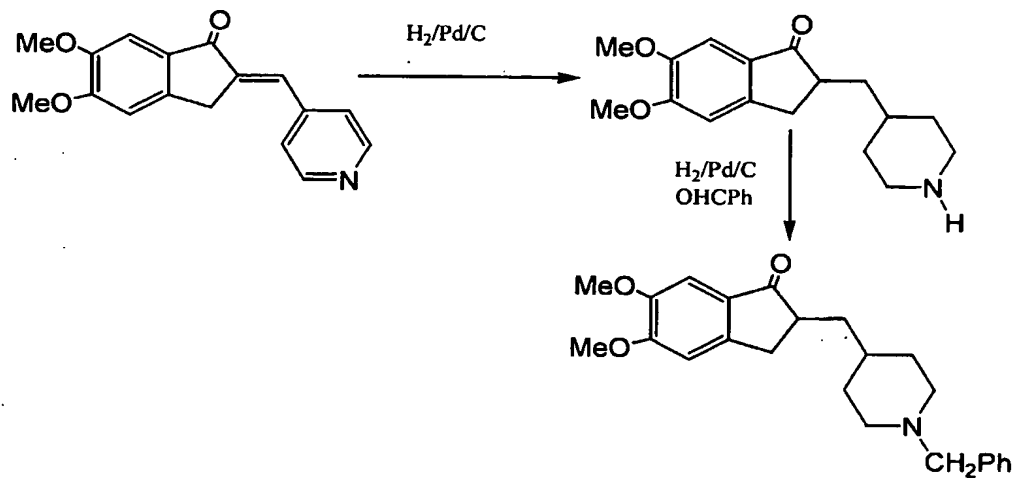


图 2

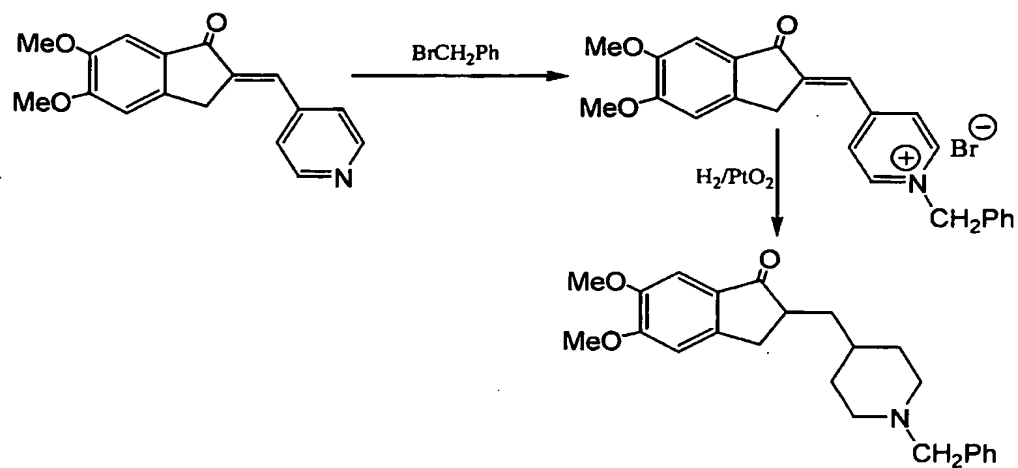


图 3

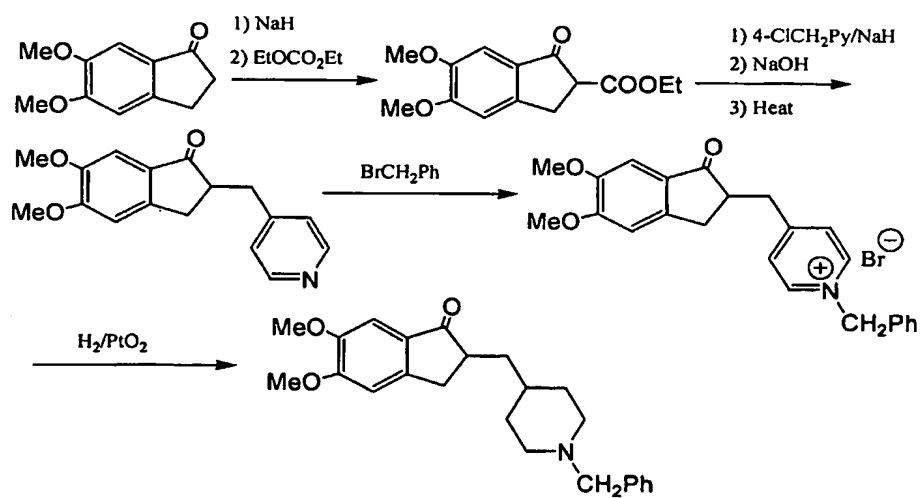


图 4

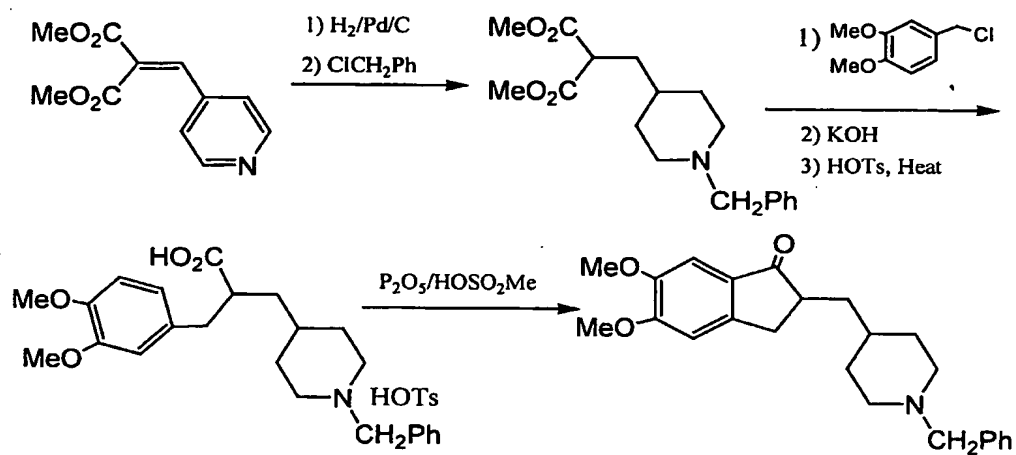


图 5

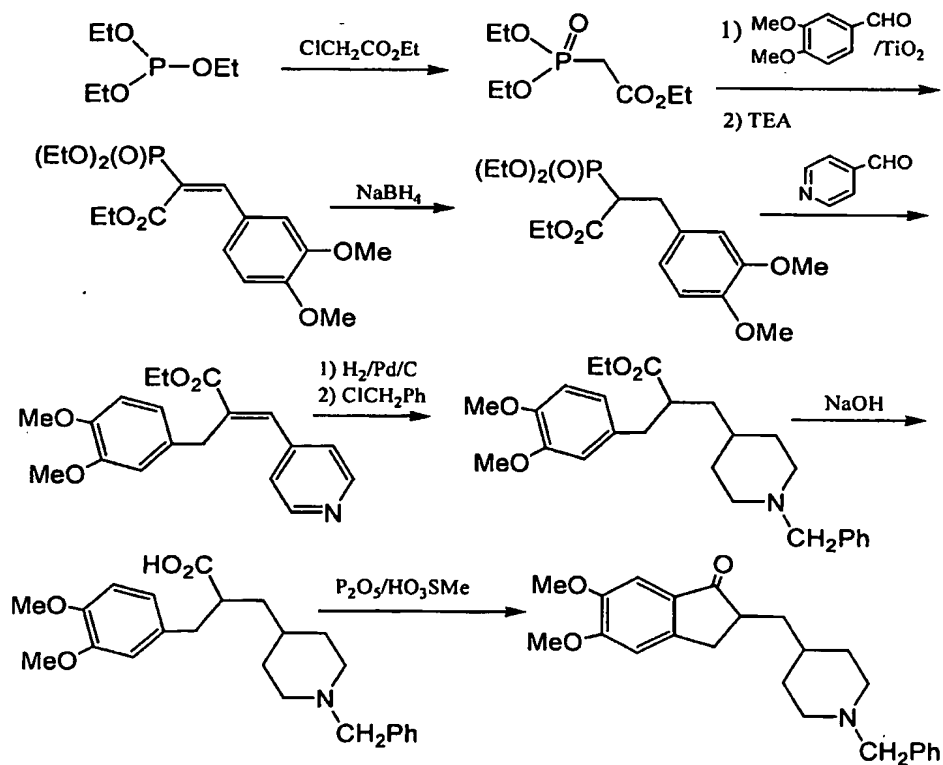


图 6

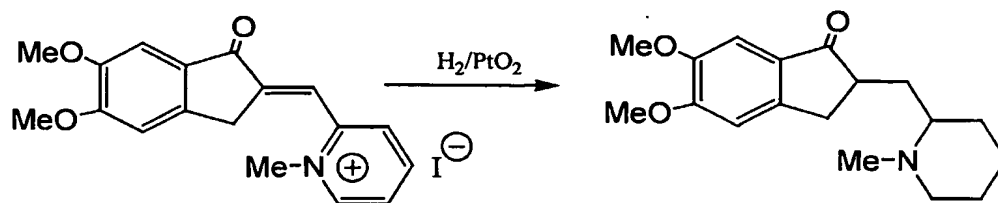


图 7

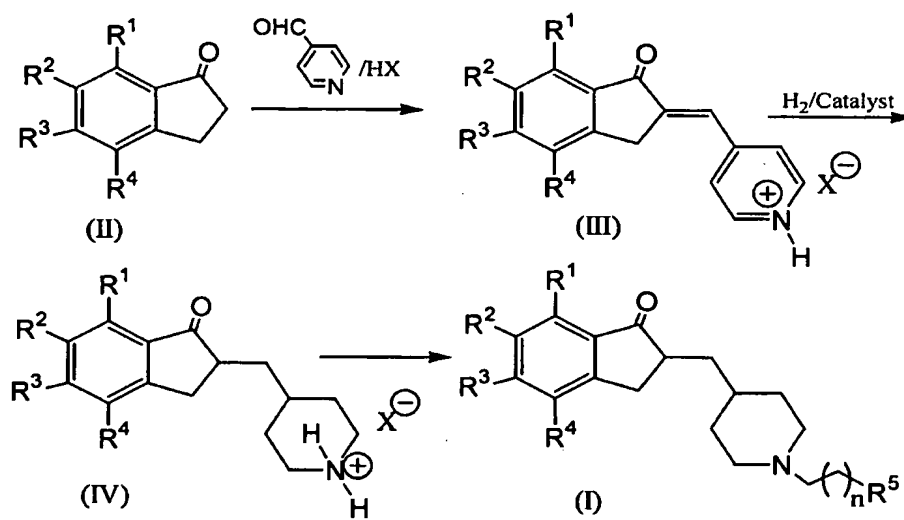


图 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT / CN2004 / 001227

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 211/32 C07D 213/26 C07D 213/50 A61K 31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, PAJ, CA, CPRS, CNKI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0296560 A2 (EISAI CO LTD), 28. December 1988 (28. 12. 1988) cited in the application, see the whole document	1-10
A	EP 0535496 A1 (HOECHST ROUSSEL PHARM. INC.), 7. April 1993 (07. 04. 1993) , cited in the application, see the whole document	1-10
A	US 5606064 A (STEPHEN LENSKEY), 25. February 1997 (25. 02. 1997) cited in the application, see the whole document	1-10
A	WO 9722584 A1 (PFIZER INC.), 26. June 1997 (26. 06. 1997) , see the whole document	1-10
A	WO 9936405 A1 (EISAI CO LTD), 22. July 1999 (22. 07. 1999) , cited in the application, see the whole document	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
20. 01. 2005

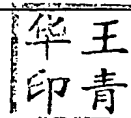
Date of mailing of the international search report
17 . FEB 2005 (1 7 . 0 2 . 2 0 0 5)

Name and mailing address of the ISA/CN
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,
100088 Beijing, China
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

WANG Qinghua

Telephone No. 86-10-62085628



INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT / CN2004 / 001227

Patent document cited In search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0296560 A2	28-12-1988	CN1038839 C	24-06-1998
		AU1821688 A	22-12-1988
		NO8802696 A	16-01-1989
		DK8803379 A	23-12-1988
		FI8802716 A	23-12-1988
		JP1079151 A	24-03-1989
		ZA8804338 A	29-03-1989
		PT87783 A	31-05-1989
		CN1030752 A	01-02-1989
		US4895841 A	23-01-1990
		HU50768 A	28-03-1990
		DD283377 A	10-10-1990
		US5100901 A	31-03-1992
		CN1071417 A	28-04-1993
		CN1073939 A	07-07-1993
		RU2009128 C1	15-03-1994
		CN1024547 C	18-05-1994
		NO177590 B	10-07-1995
		FI9502850 A	09-06-1995
		JP7252216 A	03-10-1995
		FI95572 B	15-11-1995
		PH26315 A	29-04-1992
		DE3855028 G	04-04-1996
		ES2083359 T3	16-04-1996
		FI9602753 A	04-07-1996
		DK9601082 A	03-10-1996
		JP2578475 B2	05-02-1997
		CA1338808 C	24-12-1996
		BR1100141 A3	26-08-1997
		JP2733203 B2	30-03-1998
		DK172337 B	30-03-1998
		JP10067739 A	1998-03-10
EP 0535496 A1	1993-04-07	US6413986 B1	02-07-2002
		JP5194387 A	03-08-1993
		JP2961024 B2	12-10-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT / CN2004 / 001227

Patent document cited In search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5606064 A	25-02-1997	EP0711756 A1	15-05-1996
		CA2162081 A	09-05-1996
		DE4439822 A1	29-08-1996
		JP8225527 A	03-09-1996
		EP0711756 B1	22-07-1998
		DE59502882 G	27-08-1998
		ES2121276 T3	16-11-1998

WO 9722584 A1	26-06-1997	AU7092596 A	14-07-1997
		NO9802712 A	12-06-1998
		ZA9610533 A	26-08-1998
		EP0883607 A1	16-12-1998
		JP11500756 T	19-01-1999
		BR9612018 A	17-02-1999
		CZ9801808 A3	12-05-1999
		SK9800754 A3	06-08-1999
		CN1204319 A	06-01-1999
		NZ318843 A	28-01-2000
		MX9804820 A1	01-10-1998
		AU716462 B	24-02-2000
		HU9904275 A2	28-05-2000
		JP3066083 B2	17-07-2000
		RU2160731 C2	20-12-2000
		TW414787 A	11-12-2000
		KR2000064387 A	06-11-2000

WO 9936405 A1	22-07-1999	US6252081 B1	26-06-2001
		JP11263774 A	28-09-1999
		EP1047674 A1	11-02-2000

国际检索报告

国际申请号
PCT / CN2004 / 001227

A. 主题的分类 IPC7: C07D 211/32 C07D 213/26 C07D 213/50 A61K 31/445 按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) IPC7: C07D 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) WPI, EPODOC, PAJ, CA, CPRS, CNKI		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	EP 0296560 A2 (EISAI CO LTD), 28. 12 月 1988 (28. 12. 1988), 申请中引用, 参见全文	1-10
A	EP 0535496 A1 (HOECHST ROUSSEL PHARM. INC.), 7. 4 月 1993 (07. 04. 1993), 申请中引用, 参见全文	1-10
A	US 5606064 A (STEPHEN LENSKEY), 25. 2 月 1997 (25. 02. 1997), 申请中引用, 参见全文	1-10
A	WO 9722584 A1 (PFIZER INC.), 26. 6 月 1997 (26. 06. 1997), 参见全文	1-10
A	WO 9936405 A1 (EISAI CO LTD), 22. 7 月 1999 (22. 07. 1999), 申请中引用, 参见全文	1-10
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 20. 1 月. 2005		国际检索报告邮寄日期 17. 2月 2005 (17. 02. 2005)
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		授权官员 王青华 电话号码: (86-10)62085628 

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT / CN2004 / 001227

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
EP 0296560 A2	28-12-1988	CN1038839 C	24-06-1998
		AU1821688 A	22-12-1988
		NO8802696 A	16-01-1989
		DK8803379 A	23-12-1988
		FI8802716 A	23-12-1988
		JP1079151 A	24-03-1989
		ZA8804338 A	29-03-1989
		PT87783 A	31-05-1989
		CN1030752 A	01-02-1989
		US4895841 A	23-01-1990
		HU50768 A	28-03-1990
		DD283377 A	10-10-1990
		US5100901 A	31-03-1992
		CN1071417 A	28-04-1993
		CN1073939 A	07-07-1993
		RU2009128 C1	15-03-1994
		CN1024547 C	18-05-1994
		NO177590 B	10-07-1995
		FI9502850 A	09-06-1995
		JP7252216 A	03-10-1995
		FI95572 B	15-11-1995
		PH26315 A	29-04-1992
		DE3855028 G	04-04-1996
		ES2083359 T3	16-04-1996
		FI9602753 A	04-07-1996
		DK9601082 A	03-10-1996
		JP2578475 B2	05-02-1997
		CA1338808 C	24-12-1996
		BR1100141 A3	26-08-1997
		JP2733203 B2	30-03-1998
		DK172337 B	30-03-1998
		JP10067739 A	1998-03-10
EP 0535496 A1	1993-04-07	US6413986 B1	02-07-2002
		JP5194387 A	03-08-1993
		JP2961024 B2	12-10-1999

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT / CN2004 / 001227

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US 5606064 A	25-02-1997	EP0711756 A1	15-05-1996
		CA2162081 A	09-05-1996
		DE4439822 A1	29-08-1996
		JP8225527 A	03-09-1996
		EP0711756 B1	22-07-1998
		DE59502882 G	27-08-1998
		ES2121276 T3	16-11-1998
WO 9722584 A1	26-06-1997	AU7092596 A	14-07-1997
		NO9802712 A	12-06-1998
		ZA9610533 A	26-08-1998
		EP0883607 A1	16-12-1998
		JP11500756 T	19-01-1999
		BR9612018 A	17-02-1999
		CZ9801808 A3	12-05-1999
		SK9800754 A3	06-08-1999
		CN1204319 A	06-01-1999
		NZ318843 A	28-01-2000
		MX9804820 A1	01-10-1998
		AU716462 B	24-02-2000
		HU9904275 A2	28-05-2000
		JP3066083 B2	17-07-2000
		RU2160731 C2	20-12-2000
		TW414787 A	11-12-2000
		KR2000064387 A	06-11-2000
WO 9936405 A1	22-07-1999	US6252081 B1	26-06-2001
		JP11263774 A	28-09-1999
		EP1047674 A1	11-02-2000